

Dodatak II

**Znanstveni zaključci i temelji za izmjenu uvjeta Odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Sažetak znanstvenog vrednovanja Targocida i srodnih lijekova (vidi Dodatak I)

Teikoplanin je glikopeptidni antibiotik koji nastaje fermentacijom vrste *Actinoplanes teichomyceticus* i pokazuje *in-vitro* baktericidno djelovanje protiv aerobnih i anaerobnih gram-pozitivnih bakterija. Ovo je kompleksni antibiotik koji se sastoji od šest blisko srodnih glikopeptidnih potkomponentata (A2-1, A2-2, A2-3, A2-4 i A2-5 – koji čine skupinu A2 te potkomponente A3), kako je definirano u monografiji teikoplanina u aktualnoj Europskoj farmakopeji (Ph. Eur.). Neke potkomponente su zapravo skupine manjih vršnih vrijednosti (A2-1, A2-3, A2-5 i A3). Ove se potkomponente odvajaju na osnovu njihove polarnosti s pomoću tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (engl. kratica: HPLC).

Teikoplanin inhibira rast organizama osjetljivih na ovaj antibiotik djelujući na biosintezu staničnih stjenki na mjestu koje se razlikuje od onoga na koje djeluju beta-laktamski antibiotici. Specifičnim vezanjem na ostatke D-alanil-D-alanin blokira se sinteza peptidoglikana.

Zbog divergentnih odluka koje su pojedine države članice donijele vezano za odobrenje Targocida i srodnih lijekova, Europsko povjerenstvo obavijestilo je Europsku agenciju za lijekove (engl. kratica: EMA) o službenoj uputi sukladno Članku 30 Direktive 2001/83/EC s ciljem rješavanja divergentnosti Sažetaka opisa svojstava lijeka (engl. *Summary of Product Characteristics*; kratica: SmPC) kakvi su za gore spomenute proizvode odobreni na nacionalnim razinama, čime bi se trebali uskladiti SmPC-i u čitavoj EU.

- **Pitanja kvalitete**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet, iskoristio je u sklopu postupka upućivanja priliku za usklađivanje Dosjea o kvaliteti za Targocid i srodne lijekove.

Usklađeni dosje bio je predan za djelatnu tvar (teikoplanin) i za proizvode koji ovu tvar sadržavaju: Targocid 100, 200 mg i 400 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju i Targocid 100, 200 mg i 400 mg prašak i otapalo za injekciju/infuziju.

Informacija o djelatnoj tvari bila je priložena u Glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari (engl. *Active Substance Master File*; kratica: ASMF). Bile su pružene, a i ocijenjene su prihvatljivima, detaljne informacije o početnim materijalima te postupcima fermentacije i pročišćavanja.

Usklađivanje specifikacija djelatne tvari bilo je potrebno jer su, u usporedbi s aktualnom Ph. Eur., u nekim državama članicama bila odobrena stroža ograničenja za pojedine potkomponente. Bolje je opisan spektar potkomponentata teikoplanina. Ograničenja za sve pojedine potkomponente određena su temeljem skupnih podataka pri stavljanju lijeka u promet i tijekom ispitivanja stabilnosti. Snaga djelovanja djelatne tvari teikoplanin ispitana je sukladno monografiji Ph. Eur. za mikrobiološka ispitivanja antibiotika. Može se zaključiti da skupni rezultati dokazuju dobru dosljednost postupka proizvodnje.

Za djelatnu je tvar bio osiguran valjani TSE certifikat.

Na zadovoljavajući su način predstavljene informacije o razvoju, proizvodnji i kontroli gotovog proizvoda. Dosje gotovog proizvoda bio je ažuriran kako bi uključio istraživanja kompatibilnosti s različitim vrstama otapala, PVC vrećicama i štrcaljkama, zajedno s podacima o stabilnosti prilikom upotrebe.

Jačine gotovih proizvoda s teikoplaninom izražene su na konvencionalan način i navedene u vrijednostima mase (npr. 200 mg i 400 mg), no s obzirom na varijabilnost djelatne tvari, kvantitativnu količinu djelatne tvari u gotovom proizvodu određuje snaga gotovog proizvoda kako je određena mikrobiološkom analizom i izražena u IU (npr. 200.000 IU ili 400.000 IU). Stoga je informacija o ovom

proizvodu bila ažurirana kako bi izražavala kvalitativne i kvantitativne detalje o djelatnoj tvari u vrijednostima mase i IU: svaka bočica sadržava 200 mg (ili 400) mg teikoplanina što je ekvivalentno 200.000 IU (ili 400.000 IU).

Rok trajanja ovog proizvoda u skladu je s relevantnim podacima o stabilnosti.

Rezultati provedenih ispitivanja pokazuju zadovoljavajuću postojanost i jednolikost važnih kvalitativnih svojstava proizvoda, što bi trebalo voditi zaključku da bi ovi proizvodi trebali imati zadovoljavajuće i jednoliko djelovanje.

- **Klinička pitanja**

Odjeljak 4.1 – Terapijske indikacije

Klinički je razvoj usmjeren na osjetljivost gram-pozitivnih bakterija na teikoplanin, a ne na specifične indikacije. Sukladno Smjernici za ocjenjivanje medicinskih proizvoda indiciranih za liječenje bakterijskih infekcija (CPMP/EWP/558/95 rev. 2) Povjerenstva za humane lijekove (engl. kratica: CHMP), smatralo se prihvatljivim indikacije dodatno naznačiti.

Učinkovitost teikoplanina u liječenju gram-pozitivnih infekcija bila je istraživana u mnogim kliničkim ispitivanjima koja su u inicijalnom odobrenju predložena zajedno s referencama na izvore. Ova su klinička ispitivanja uključivala i dva otvorena neusporedna terapijska istraživanja: Europsko multicentralno istraživanje (engl. *European Multicentre Study*) (EG-87-42) i Američko otvoreno multicentralno istraživanje (engl. *US Open Multicentre Study*) (N-86-04) kao i pregled usporednih istraživanja provedenih s teikoplaninom (EG-87-35). Većina je pacijenata uključenih u istraživanje EG-87-42 (a ono je veće od dva spomenuta neusporedna istraživanja) nosila sumnju na gram-pozitivne infekcije na raznim mjestima, pri čemu je većina njih patila od infekcija kože i mekih tkiva (engl. kratica: SSTI), septikemije i infekcija kosti i zglobova. Pored toga bilo je nekoliko slučajeva endokarditisa te infekcija dišnih i mokraćnih puteva.

Liječenje infekcija uzrokovanih gram-pozitivnim mikroorganizmima

CHMP je raspravljao o sljedećim infekcijama uzrokovanim gram-pozitivnim mikroorganizmima:

- Infekcije kože i mekih tkiva (SSTI)

Klinička i bakteriološka učinkovitost teikoplanina kod SSTI-a (37,4% svih mjesta infekcije) dokazana je u Europskom multicentralnom istraživanju EG-87-42.

CHMP je zaključio kako teikoplanin treba biti indiciran kod kompliciranih SSTI-a, drugim riječima, kod težih slučajeva, ali ne i za liječenje blažih SSTI-a, sukladno smjernici Britanskog udruženja za antimikrobnu kemoterapiju (engl. *British Society for Antimicrobial Chemotherapy*; kratica: BSAC), koja ne preporuča sustavne antibiotike za liječenje blažih SSTI-a.

- Infekcije kosti i zglobova

Klinička i bakteriološka učinkovitost teikoplanina dokazana je i u Europskom multicentralnom istraživanju i u Američkom otvorenom multicentralnom istraživanju.

Kao što se CHMP usuglasio, indikacija za liječenje infekcija kosti i zglobova bila je podržana bez specifičnog navođenja osteomijelitisa, septičkog artritisa i prostetičkih infekcija.

- Infekcije dišnih i mokraćnih puteva

U Europskom multicentralnom istraživanju EG-87-42 približno je 9% uključenih ispitanika patilo od infekcija donjih dišnih puteva. Stopa kliničkog poboljšanja i izlječenja iznosila je približno 90%, a stopa uspješnog bakteriološkog djelovanja 76%. Nositelj odobrenja je raspravljao i o drugim istraživanjima.

Rezultati raznih istraživanja o kojima je nositelj odobrenja raspravljao govore u prilog tome da teikoplanin zaslužuje mjesto u obradi upale pluća. CHMP se usuglasio da se teikoplanin može indicirati za liječenje upale pluća (kako hospitalne, tako i one kojom se pacijenti zaraze drugdje), a da se njegova upotreba ne ograničava na određeni patogen. Ipak, zbog njegova ograničenog spektra antibakterijskog djelovanja, bila je uključena i unakrsna referenca na odjeljak 4.4 u kojemu se govori o ograničenu spektru antibakterijske upotrebe i njegovoj racionalnoj upotrebi.

- **Bakteremija/ septikemija / sepsa**

Budući da je „sepsa“ kao takva sekundarno stanje, nastalo zbog infekcije na nekom primarnome mjestu, ona se nije smatrala prihvatljivom kao samostalna indikacija pa je stoga bila izbrisana s popisa indikacija. Umjesto toga, sukladno Smjernici za ocjenjivanje medicinskih proizvoda indiciranih za liječenje bakterijskih infekcija (CPMP/EWP/558/95 rev. 2) CHMP-a, u indikacije je uključena bakteremija.

- **Infekcije mokraćnih puteva (engl. kratica: UTI)**

U Europskom multicentralnom istraživanju EG-87-42 kod UTI-ja (8% svih mjesta infekcija) pokazala se klinička i bakteriološka učinkovitost teikoplanina. Budući da UTI-je uglavnom uzrokuju gram-negativne infekcije, stajalište nositelja odobrenja bilo je da u liječenju UTI-ja teikoplanin ima ograničenu ulogu. Stoga je indikacija bila ograničena na komplicirane infekcije mokraćnih puteva, a CHMP je to bio prihvatio.

- **Infektivni endokarditis**

Nositelj odobrenja nije proveo nikakva specifična istraživanja koja bi potkrijepila ovu indikaciju. Ipak, nekoliko je slučajeva endokarditisa bilo uključeno u otvorena istraživanja (EG-87-42 i N-86-04) koja su bila provedena kao podrška inicijalnom odobrenju za stavljanje lijeka u promet. u istraživanju EG-87-42, klinički je ishod kod endokarditisa bio 83% (nakon isključivanja pacijenata koje se smatralo nepogodnima za ovo ocjenjivanje).

Nositelj odobrenja je pružio dokaze iz literature koji podržavaju upotrebu teikoplanina u kombinaciji s drugim antimikrobnim sredstvima poput aminoglikozida. Stoga se CHMP bio složio s prijedlogom nositelja odobrenja da se teikoplanin treba upotrebljavati u kombinaciji s drugim antimikrobnim sredstvima kada je to prikladno, kao što se unakrsno referira u odjeljku 4.4.

- **Peritonitis povezan s kontinuiranom ambulantnom peritonealnom dijalizom (engl. kratica: CAPD)**

Neki dokazi nalažu da je teikoplanin učinkovit kod ove indikacije. I doista, u Cochrane metaanalizi randomiziranih kontroliranih ispitivanja (engl. kratica: RCT) kod odraslih osoba i djece oboljelih od peritonitisa povezanog s CAPD-om, iako se stope primarne reakcije i relapsa nisu razlikovale između intraperitonealnih (IP) režima temeljenih na glikopeptidu i režima s cefalosporinom prve generacije, režimi s glikopeptidom češće su dovodili do potpunog izlječenja, a rjeđe je dolazilo do neuspjeha primarnog liječenja teikoplaninom nego vankomicinom (Wiggins i sur. 2008.)¹. Uzimajući u obzir sve dostupne informacije, CHMP se usuglasio da ova indikacija treba ostati u usklađenom SmPC-u.

Profilaksa infekcija uzrokovanih gram-pozitivnim mikroorganizmima

Provedena su četiri usporedna istraživanja profilakse.

Istraživanja navedena kao podrška profilaktičkoj upotrebi u kardiokirurgiji nalažu kako teikoplanin nije bio učinkovit u sprječavanju postoperativnih infekcija.

Indikacija profilaktičke upotrebe teikoplanina u ortopedskoj kirurgiji nije bila odgovarajuće opravdana. Predočene se podatke nije smatralo dovoljno čvrstim jer je riječ o otvorenim usporednim istraživanjima koja nisu pokazala da je teikoplanin bio bolji od tvari s kojima je uspoređivan. Stoga CHMP nije smatrao da je indikacija teikoplanina za profilaktičku upotrebu prihvatljiva.

¹ Wiggins KJ, Cochrane Collaboration review and meta-analysis 2008.

Nisu bili priloženi nikakvi podaci koji bi potkrijepili upotrebu teikoplanina u prevenciji infektivnog endokarditisa.

Što se tiče profilakse kod dentalne kirurgije, rezultati su nalagali da bi teikoplanin mogao biti koristan. No ova se indikacija ne preporuča u aktualnim smjernicama o obradi infektivnog endokarditisa, kao što je istaknuo nositelj odobrenja, pa je stoga CHMP brisanje ove indikacije smatrao prihvatljivim.

Liječenje proljeva i kolitisa povezanih s infekcijom organizmom *Clostridium difficile*

U programu kliničkog razvoja teikoplanina provedena su tri otvorena nekontrolirana istraživanja formulacije teikoplanin IV davane oralno zbog proljeva povezanih s antibioticima (engl. kratica: AAD) te pseudomembranskog kolitisa (engl. kratica: PMC), uzrokovanih organizmom *C. difficile*. Skupni podaci iz sva tri istraživanja govore kako su kod 71 odraslog pacijenta liječene 72 epizode infekcije. Rezultati iz ova tri istraživanja pokazala su kako je teikoplanin kod pacijenata pozitivnih na kulturu i toksine postigao ukupnu stopu kliničke i bakteriološke reakcije od gotovo 90%. Farmakokinetička svojstva teikoplanina u liječenju infekcija s *Clostridium difficile* bila su predmetom istraživanja DRC342-DLI073. Ovu je indikaciju CHMP smatrao prihvatljivom jer izgleda da se teikoplanin ne apsorbira iz probavnog trakta u velikoj mjeri.

Pedijatrijska populacija

Odjeljak 4.1 SmPC-a ne uključuje u svim državama članicama pedijatrijsku populaciju. U većini njih je doziranje za djecu i novorođenčad spomenuto u odjeljku 4.2.

Četiri su klinička ispitivanja pružila podatke o djeci liječenoj specifičnim pedijatrijskim protokolima, a jedno je istraživanje uključivalo 7 novorođenčadi. Ova su istraživanja bila malena, a kliničko je iskustvo s teikoplaninom kod novorođenčadi te mlađe i starije djece ograničeno. Ipak, dostupni podaci nalažu kako je teikoplanin – kada se daje IV ili IM u dozama od 10 mg/kg svakih 12 sati (od 1 do 5 doza – početne doze), a zatim 6 do 10 mg/kg jednom dnevno – kod djece učinkovit u liječenju gram-pozitivnih infekcija poput septikemije, infekcija kože i mekih tkiva, infekcija kosti i zglobova, infekcija donjih dišnih puteva te neutropenije i vrućice. Sukladno istraživanjima na odraslim osobama kliničko je izlječenje iznosilo > 80%.

Budući da se teikoplanin već upotrebljava za liječenje djece u većini država članica, te da kliničke smjernice preporučuju njegovu upotrebu kod djece, CHMP je podupirao indikaciju upotrebe teikoplanina kod djece, kao i kod novorođenčadi.

Odjeljak 4.2 – Doziranje i način primjene

Doziranje

Smatra se kako antimikrobno djelovanje teikoplanina ovisi o tome da najniže koncentracije budu više od minimalne inhibicijske koncentracije (engl. kratica: MIC) određenih patogena te da isto tako ovisi o vremenu u kojemu najniže koncentracije ostaju više od MIC-a. Nositelj odobrenja je predložio da se kod većine infekcija trebaju održavati najniže koncentracije u plazmi od 10 mg/l (mjereno tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti), a da se kod težih infekcija u slučaju endokarditisa, septičkog artritisa i osteomijelitisa trebaju uzeti u obzir i više koncentracije – 15 do 30 mg/l.

Temeljem Monte Carlo simulacija koje su proveli Yamada i sur.² Nositelj odobrenja je za većinu infekcija predložio početnu dozu od 6 mg/kg bid (lat. *bis in die* – dvaput dnevno) za 3 davanja i 12 mg/kg bid za 3 do 5 davanja kod infekcija kosti i zglobova te infektivnog endokarditisa. Početna doza od 12 mg/kg bid sukladna je aktualnim preporukama iz SmPC-a u Francuskoj i Finskoj. U

² Yamada T, Nonaka T, Yano T, Kubota T, Egashira N, Kawashiri T, Oishi R, Yamada T, Kawashiri T, Oishi R (2012). Simplified dosing regimens of teikoplanin for patient groups stratified by renal function and weight using Monte Carlo simulation. *International Journal of Antimicrobial Agents* 40 (2012) 344– 348.

odjeljcima 4.4 i 4.8 navedena su upozorenja iz SmPC-a koja govore kako pacijente kojima se daju više doze (12 mg/kg bid) treba zbog mogućih nuspojava posebno pratiti.

Budući da su sigurnosni podaci koji se tiču početnih doza od 12 mg/kg bid (24 mg/kg/dnevno) ograničeni, nositelj odobrenja se usuglasio sa zahtjevom CHMP-a za provođenjem odgovarajućeg naknadnog sigurnosnog istraživanja nakon izdavanja odobrenja (engl. post authorisation safety study; kratica: PASS) kojim bi se ocijenila sigurnost više početne doze (12 mg/kg bid = 24 mg/kg/dnevno). nositelj odobrenja se isto tako usuglasio sa zahtjevom CHMP-a prema kojemu nositelj odobrenja mora priložiti plan upravljanja rizicima (u kojega će biti uključen i protokol PASS-a), a koji bi osobito trebao kvalitetno obraditi važne moguće rizike povećane učestalosti nefrotoksičnosti i drugih teških nuspojava kod početnih doza od 12 mg/kg bid (24 mg/kg/dnevno).

Kao što je trenutna praksa u nekim državama članicama, doza održavanja od 6 – 12 mg/kg jednom dnevno, ovisno o vrsti infekcije, daje se kako slijedi: 6 mg/kg jednom dnevno kod kompliciranih infekcija kože, mekoga tkiva i mokraćnih puteva te kod upale pluća, a 12 mg/kg jednom dnevno kod infekcija kosti i zglobova te kod endokarditisa.

Ukupno trajanje liječenja teikoplaninom nije precizno zadano jer se ono treba prilagoditi od slučaja do slučaja, sukladno vrsti i težini infekcije koju se liječi, kliničkoj reakciji pacijenta te podataka o pacijentu poput njihove renalne funkcije i starosti. Kod infektivnog endokarditisa CHMP je smatrao da bi najkraće trajanje primjene bilo 21 dan, te da bi se trebalo izbjegavati liječenje duže od 4 mjeseca.

Način primjene

Iako za to nisu pruženi nikakvi farmakokinetički dokazi, CHMP je prihvatio logičnost davanja bolusa kao alternative 30-minutnoj infuziji s ciljem pojednostavljenja upotrebe ovoga lijeka kod ambulantnih bolesnika. Targocid se ne daje intraventrikularnim putem, što je kao posebno upozorenje spomenuto u odjeljku 4.4.

Mjerenje koncentracije u serumu

CHMP smatra prihvatljivom informaciju o mjerenju najnižih koncentracija teikoplanina u serumu s pomoću Tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (HPLC) i metode Imunološke analize fluorescentnom polarizacijom (engl. *Fluorescence Polarization Immunoassay*; kratica: FPIA). Budući da je predloženo da se početne doze trebaju davati 3 do 5 puta, u SmPC-u je izneseno kako se nakon dovršetka režima početnih doza moraju pratiti najniže koncentracije u serumu. Mjerenje najnižih koncentracija u serumu ujedno se preporuča i tijekom terapije održavanja, najmanje jednom tjedno.

Pedijatrijska populacija

U četiri objavljena istraživanja navedena u inicijalnom dosjeu režimi doziranja teikoplanina kroz ta su istraživanja bili u rasponu od jedinične doze (6 mg/kg) do početne doze (10 mg/kg), svakih 12 sati za 3 doze, nakon čega je slijedila dnevna doza održavanja od 10 mg/kg.

Iako nije izvedeno farmakokinetičko-farmakodinamičko modeliranje (engl. *PK-PD modelling*), predloženo doziranje za djecu temelji se na Monte Carlo simulacijama koje su proveli Lucas i sur. 2004.³ te Reed 1997.⁴, a koje je CHMP smatrao prihvatljivim.

³ Lucas JC, Karikas G, Gazouli M i sur. Pharmacokinetics of teikoplanin in an ICU population of children and infants. *Pharm Res* 2004; 21: 2064-71.

⁴ Reed MD, Yamashita TS, Myers CM i sur. The pharmacokinetics of teikoplanin in infants and children. *J Antimicrob Chemother* 1997 ; 39: 789-96.

Odrasli i stariji pacijenti s narušenom bubrežnom funkcijom

Uključeni su i zahtjevi za prilagodbom doziranja od četvrtog dana liječenja teikoplaninom kod pacijenata s bubrežnim poremećajem.

Odjeljak 4.3 - Kontraindikacije

Nositelj odobrenja je odjeljak 4.3 izmijenio samo dodavanjem preosjetljivosti na teikoplanin (ili neku od pomoćnih tvari).

Odjeljak 4.4 - Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Nositelj odobrenja je za usklađeni SmPC predložio tekst temeljnog sigurnosnog profila (engl. *core safety profile*; kratica: CSP), kakav je trenutno odobren u kontekstu postupka za podjelu posla Periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka (engl. *PSUR work-sharing procedure*) broj GR/H/PSUR/0001/001. Sve važne sigurnosne informacije koje su bile uključene u SmPC bile su navedene redom važnosti: reakcije preosjetljivosti, reakcije vezane za infuziju (sindrom crvenila; engl. *Red Man Syndrome*), teške bulozne reakcije (uključujući i Stevens-Johnsonov Sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN)), upozorenje zbog mogućih nuspojava kod viših početnih doza (12 mg/kg bid = 24 mg/kg/dnevno), trombocitopenija, nefrotoksičnost, ototoksičnost i superinfekcija. Nositelj odobrenja je predložio, a CHMP prihvatio, izmijenjeno upozorenje koje se tiče reakcija preosjetljivosti, zbog zabilježenih fatalnih slučajeva i kako bi se ojačala mogućnost unakrsne preosjetljivosti na vankomicin. Za uključivanje izraza "konvulzije nakon intraventrikularnog davanja" nisu dobiveni potkrepljujući podaci. Svejedno je u ovaj odjeljak bilo dodano upozorenje da se „teikoplanin ne smije davati intraventrikularnim putem“.

Odjeljak 4.5 – Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

U predloženom usklađenom SmPC-u isključeno je postojanje interakcija između teikoplanina i drugih antibiotika, antihipertenziva, kardiotropnih, antidijabetičkih sredstava te anestetičkih sredstava.

Nositelj odobrenja nije naveo nikakve farmakokinetičke interakcije između teikoplanina i nekog drugog lijeka, a nisu ni prikupljeni podaci iz literature. Nositelj odobrenja je u SmPC dodao izjavu koja se tiče nepostojanja istraživanja specifičnih interakcija, a CHMP se s time složio.

Što se tiče interakcija s teikoplaninom, poznato je da se zbog mogućnosti pojačanih nuspojava pacijentima koji istovremeno primaju i nefrotoksične ili ototoksične lijekove kao što su aminoglikozidi, amfotericin B, ciklosporin i furosemid, teikoplanin mora davati oprezno. Ovu je informaciju u usklađenom SmPC-u bio predložio nositelj odobrenja, a CHMP ju je smatrao prihvatljivom.

Odjeljak 4.6. – Plodnost, trudnoća i dojenje

Nositelj odobrenja je ispravio tekst tako da bude usklađen sa CSP-om i smjernicom CHMP-a o procjeni rizika medicinskih proizvoda po ljudsku reprodukciju i dojenje: Od podataka do označavanja (engl. *From Data to labelling* (EMA/CHMP/203927/2005)). Podnositelj nije pružio podatke koji bi isključili utjecaj na dojenje novorođenčad ili djecu. Zato je izbrisana rečenica „Ne očekuju se nikakvi utjecaji na dojenje novorođenčad/djecu jer se teikoplanin ne apsorbira oralno“. Sukladno smjernici CHMP-a i smjernici o SmPC-u, podnositelj je ujedno umetnuo informaciju koja se tiče plodnosti.

CHMP je predloženi tekst smatrao prihvatljivim.

Odjeljak 4.7. – Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima

CHMP je smatrao prihvatljivim tekst CSP-a koji je usuglašen tijekom postupka za podjelu posla PSUR-a (GR/H/PSUR/0001/001).

Odjeljak 4.8 - Nuspojave

Općenito, nuspojave navedene u CSP-u, usuglašene tijekom postupka za podjelu posla PSUR-a pod brojem GR/H/PSUR/0001/001, bile su uključene u odjeljak 4.8 predloženog usklađenog SmPC-a pri čemu se upotrebljavala Preferirana terminologija MedDRA-e, a ove su nuspojave klasificirane s pomoću Razreda organskog sustava (engl. *System Organ Class*; kratica: SOC).

Učestalosti svih navedenih nuspojava izračunate su s pomoću podataka iz rezultata internih kliničkih ispitivanja navedenih pri prvotnom podnošenju zahtjeva, a uključene su u CSP tijekom postupka za podjelu posla PSUR-a pod brojem GR/H/PSUR/0001/001, koji su bile prihvatile države članice. CHMP je predloženi usklađeni SmPC koji odražava ove promjene smatrao prihvatljivim.

Nositelj odobrenja se očitovao i vezano za učinak više početne doze (kako je predloženo u odjeljku 4.2) na moguć nastanak nuspojava kao reakcija na ovaj lijek. Budući da početna doza od 12 mg/kg bid (24 mg/kg/dnevno) nije dobro potkrijepljena, u odjeljak 4.8 je u SmPC uključena jasna izjava kako pacijente kojima se daju više doze (12 mg/kg bid = 24 mg/kg/dnevno) treba zbog mogućih nuspojava posebno pratiti. Pored toga, kao što je spomenuto i gore, od nositelja odobrenja se tražilo da provede odgovarajući PASS kako bi se provjerila sigurnost ovih viših doza.

Odjeljak 4.9 – Predoziranje

Kod odraslih osoba nisu otkrivene nikakve nove specifične reakcije zbog predoziranja teikoplaninom. U pedijatrijskoj populaciji u većini slučajeva predoziranja teikoplaninom nuspojave nisu zabilježene. Uznemirenost i povraćanje možda su izazvala usporedna liječenja ili klinička situacija. CHMP je smatrao prihvatljivim tekst CSP-a koji je usuglašen tijekom postupka za podjelu posla PSUR-a (broj GR/H/PSUR/0001/001).

Odjeljak 5.1 - Farmakodinamička svojstva

Antibakterijski spektar je bio ažuriran sukladno Obavijesti CHMP-a o smjernici za ocjenjivanje medicinskih proizvoda indiciranih za liječenje bakterijskih infekcija (CPMP/EWP/588/95 rev. 2).

U aktualnoj verziji EUCAST-ovih prijelomnih točaka MIC-a, prijelomna točka otpornosti za vrstu *Staphylococcus aureus* bila je smanjena na >2 mg/ml kako bi se izbjeglo prijavljivanje izolata vrste *Staphylococcus aureus* otporne na glikopeptidni intermedijer (engl. kratica: GISA), jer se teške infekcije izolatima GISA-e ne mogu liječiti povišenim dozama vankomicina ni teikoplanina.

Što se tiče vrsta roda *Enterococcus*, prijelomna točka otpornosti za teikoplanin bila je snižena na >2 mg/ml kako bi se izbjeglo pogrešno prijavljivanje izolata s otpornošću koja se temelji na genu Van-A. Prijelomna točka otpornosti za na koagulazu negativne staphylococci (engl. kratica: CoNS) iznosi >4 mg/ml.

Mikrobiološki spektar teikoplanina pokriva vrste staphylococci uključujući *Staphylococcus aureus*, bilo osjetljiv ili otporan na metilicilin, *Streptococcus pneumoniae* i ostale streptococci koji uglavnom uključuju *Streptococcus pyogenes*, streptococci iz skupine Viridans te *Enterococcus faecalis*.

Novija "time-kill" istraživanja potvrđuju kako se *in vitro* baktericidno djelovanje teikoplanina optimalno ispituje sukladno smjernicama Instituta za kliničke i laboratorijske standarde (engl. kratica: CLSI), uz toleranciju postavljenu na 24 sata.

Odjeljak 5.2 - Farmakokinetička svojstva

Usklađivanje odjeljka s farmakokinetičkim podacima SmPC-a teikoplanina temelji se na podacima koji su dani isprva, u inicijalnom zahtjevu za odobrenje za stavljanje lijeka u promet, kao i na novijim podacima dobivenima pretragom literature. Opći oblik kakvoga je predložio nositelj odobrenja sukladan je smjernici EU o SmPC-ima i stoga ga CHMP smatra prihvatljivim. Sukladno gore spomenutoj smjernici EU-a, bili su uključeni podaci linearne farmakokinetike kao i izjava koja se odnosi na posebne populacije.

odjeljak 5.3 – Pretklinički podaci o sigurnosti

Predloženi usklađeni SmPC bio je ažuriran dodatnim informacijama o reproduktivnoj i toksičnosti za ciljne organe. Objavljeni pretklinički sigurnosni podaci podržavaju ove predložene promjene i uključeni su u izvješće stručnjaka o toksikološkoj i farmakološkoj dokumentaciji. Na zahtjev CHMP-a uključene su daljnje izmjene teksta odjeljka o reproduktivnoj toksičnosti.

Uputa o lijeku (engl. kratica: PL)

Zbog svih promjena u SPC-u, nekoliko se odgovarajućih promjena nalazi i u Uputi o lijeku. Ispitivanje čitljivosti je provedeno i priloženo tijekom postupka upućivanja. S konačnim tekstom PL-a usuglasio se i CHMP.

Aktivnosti za smanjenje rizika

Sigurnosno istraživanje nakon izdavanja odobrenja (PASS)

Budući da su sigurnosni podaci koji se tiču početnih doza od 12 mg/kg bid (24 mg/kg/dnevno) ograničeni, CHMP je od nositelja odobrenja tražio da provede sigurnosno istraživanje nakon izdavanja odobrenja (PASS) kojim bi se ocijenila sigurnost više početne doze (12 mg/kg bid = 24 mg/kg/dnevno). Ovaj je PASS u Odobrenju za stavljanje lijeka u promet naveden kao uvjet.

Nositelj odobrenja mora protokol ovoga istraživanja predati na ocjenu Europskoj agenciji za lijekove i Povjerenstvu za procjenu rizika na području farmakovigilancije (engl. kratica: PRAC), sukladno propisima modula VIII (Dopuna I) Dobre farmakovigilancijske prakse (engl. kratica: GVP). Protokoli, sažeci i konačna izvješća istraživanja moraju se predati u obliku zadanom u Dodatku III dokumenta Commission Implementing Regulation (EU) br. 520/2012. Protokol ovoga istraživanja mora se unijeti u elektronički registar istraživanja nakon izdavanja odobrenja EU-a (engl. *EU PAS Register*), a prije početka sakupljanja podataka.

Ovaj protokol istraživanja neintervencijskog PASS-a mora se predati unutar 2 mjeseca od Odluke povjerenstva.

Plan upravljanja rizicima (engl. kratica: RMP)

CHMP je zatražio od nositelja odobrenja da preda RMP unutar 6 mjeseci od Odluke povjerenstva, kako bi se odgovarajuće obradili važni mogući rizici, osobito povećana učestalost nefrotoksičnosti i drugih teških reakcija kod početnih doza od 12 mg/kg bid (24 mg/kg/dnevno). U RMP se mora uključiti i protokol navedenog PASS-a.

Temelji za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Da zaključimo – temeljem analize prijedloga koje je predao nositelj odobrenja kao i rasprava ovoga Povjerenstva, CHMP je za Targocid i srodne lijekove prihvatio usklađene informacije o proizvodu koje se sastoje od sažetka opisa svojstava lijeka (SmPC), označavanja i uputa o lijeku.

Prihvaćen je i usklađen Modul 3.

Temeljem gornjega, CHMP smatra kako je omjer prednosti i rizika Targocida i srodnih lijekova povoljan te da se usklađeni dokumenti Informacija o proizvodu mogu odobriti.

Pri tome je

- Ovo Povjerenstvo razmotrilo upućivanje sukladno članku 30 Direktive 2001/83/EC
- Ovo Povjerenstvo razmotrilo otkrivene divergencije u informacijama o proizvodu za Targocid i srodne lijekove, u odjeljcima koji se tiču terapijskih indikacija, doziranja i metoda davanja, kontraindikacija te posebnih upozorenja i mjera opreza pri upotrebi, kao i preostale odjeljke SmPC-a.
- Ovo je Povjerenstvo pregledalo dostupne podatke koje je predao nositelj odobrenja, a koji se tiču postojećih kliničkih ispitivanja, zatim podatke o farmakovigilanciji i objavljeni literaturu koja podržava predloženo usklađivanje SmPC-a.

- Ovo se Povjerenstvo usuglasilo s usklađenjem sažetka opisa svojstava lijeka, označavanja i uputa o lijeku kako ih je predložio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

CHMP je za Targocid i srodne lijekove (vidi Dodatak I) preporučio promjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet, za koje su odobrenje sažetak opisa svojstava lijeka, označavanje i uputa o lijeku zadani u Dodatku III.

Pored toga, CHMP je preporučio uvjete Odobrenja za stavljanje lijeka u promet kakvi su zadani u Dodatku IV.